



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 51 320.4

Anmeldetag: 17. Oktober 2000

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue Neurokininantagonisten, Verfahren zu
ihrer Herstellung und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zusammen-
setzungen

IPC: C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

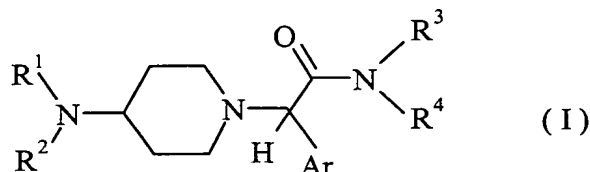
München, den 02. August 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

Neue Neurokininantagonisten, Verfahren zu ihrer Herstellung
und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



- 10 worin die Reste Ar, R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

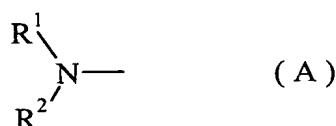
Hintergrund der Erfindung

- 15 Die Verbindungen der Formel I werden teilweise von der breiten allgemeinen Formel der internationalen Patentanmeldung WO97/32865 umfasst. Jedoch werden dort keine Verbindungen offenbart, bei denen der Piperidylrest in 4-Stellung mit einer 3-Hydroxypropylamino-, Cycloalkylmethylamino- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylaminogruppe substituiert ist. Die in dieser internationalen Patentanmeldung beschriebenen Verbindungen
- 20 sind hochwirksame Neurokinin Antagoinisten mit breitem Wirkungsspektrum. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Neurokinin Antagonisten mit verlängerter Wirkungsdauer aufzuzeigen. Diese Aufgabe wurde nun erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung der neuen Verbindungen der Formel I.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass sich die Wirkungsdauer von NK₁ Rezeptor Antagonisten drastisch verlängern lässt, wenn man bei diesen Verbindungen eine Aminogruppe der

5 Formel A



worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl

bedeutet, und

10 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

einführt.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines NK₁ Rezeptor Antagonisten,

15 welcher eine Aminogruppe der Formel A aufweist,



worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl

bedeutet, und

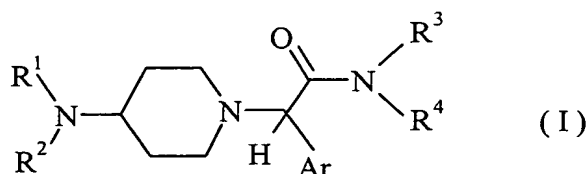
20 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

für die Herstellung eines Medikamentes mit verlängerter Wirkungsdauer zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

25

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl

5 bedeutet,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

Ar für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoroalkyl, C₁-C₄-Fluoroalkoxy oder -OCH₂O-substituiertes Phenyl steht;

10

R³ für Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoroalkyl, C₁-C₄-Fluoroalkoxy;

15 und

R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂, -OH oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht.

20 Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Alkyl" und "Alkoxy wie sie bezüglich der Reste R¹, R², R³, R⁴ bzw. der Substituenten von Ar verwendet werden, geradkettige oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl, Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy oder *i*-Propoxy.

25 Vor- und nachstehend bedeutet der Begriff "Cycloalkyl" wie er bezüglich der Reste R¹, R² und R⁴ verwendet wird, einen Cycloalkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

30 Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Fluoroalkyl" und "Fluoroalkoxy wie sie bezüglich des Restes R³ bzw. der Substituenten von Ar verwendet werden, geradkettige oder verzweigte, mit

Fluor substituierte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und bis zu 9 Fluoratomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und bis zu 5 Fluoratomen, insbesondere Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Fluorethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 2-Fluorethoxy.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)- Antagonisten, die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten und besitzen zudem eine langanhaltende Wirkungsdauer.

10

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen die als Racemate bzw. als (S)-Form vorliegen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten:

Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen

30 der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, hyperreagible Atemwege, Emphysem, Rhinitis, COPD, pulmonale Hypertonie, cystische Fibrose, Husten; der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzem, Neurodermitis, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Verbrennungen, Insektenstiche, Rosazea, Juckreiz, sensible oder überempfindliche Haut,

des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis Ulcerosa, Morbus

5 Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colon irritabile, M. Hirschsprung, Mobilitätsstörungen;

der Gelenke oder Knochen, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis, Arthrose, Osteoporose und Reiter-Syndrom;

der Blase, wie Reizblase, Inkontinenz, Harndrang, Urethritis, Kolik und Zystitis.

10

Weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Angstzustände, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Sexuelle Dysfunktionen, Essstörungen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie; M. Parkinson, Schlaganfall,

15 Behandlung von Herpes zoster sowie postherpetischer Schmerzen, von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.

20 Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral
25 erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren

physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie

Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder

30 Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

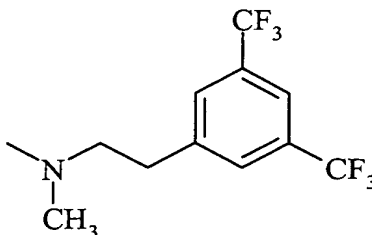
Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^4 C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl ist.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin Ar unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, insbesondere unsubstituiertes Phenyl ist.

- 10 Solche Verbindungen der Formel I sind bevorzugt, wobei R^3 für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, insbesondere worin R^3 2-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-ethyl ist.

- 15 Verbindungen der Formel I sind besonders bevorzugt, worin die Gruppe $-NR^3R^4$

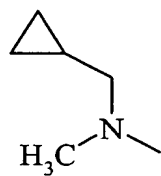


ist.

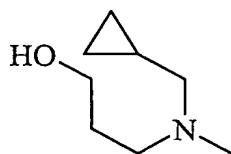
- 20 Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine Cyclopropylmethylgruppe bedeutet, und R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 3-Hydroxypropylgruppe steht.

- Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin
- 25 R^1 eine 3-Hydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylgruppe bedeutet, und R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe steht.

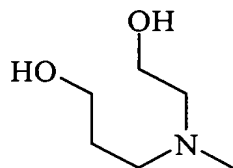
Besonders bevorzugt sind NK1 Rezeptor Antagonisten, welche eine Aminogruppe ausgewählt ist aus den Formeln A-1 bis A-5 aufweisen



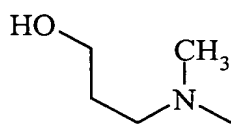
A-1



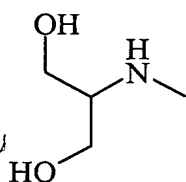
A-2



A-3

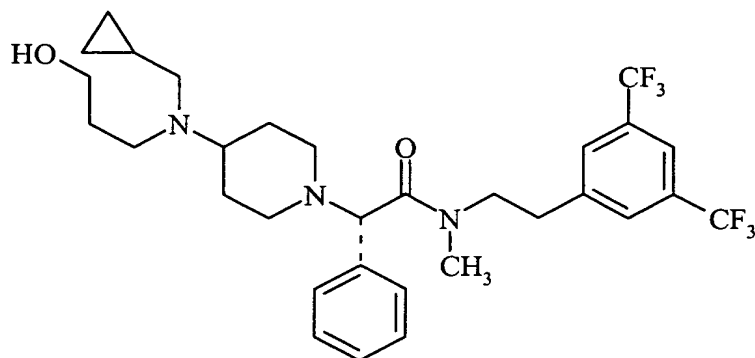
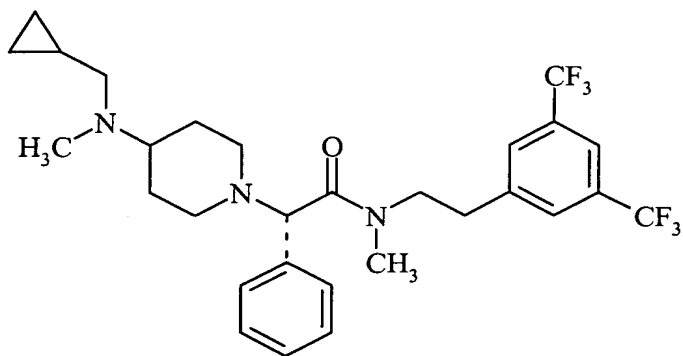


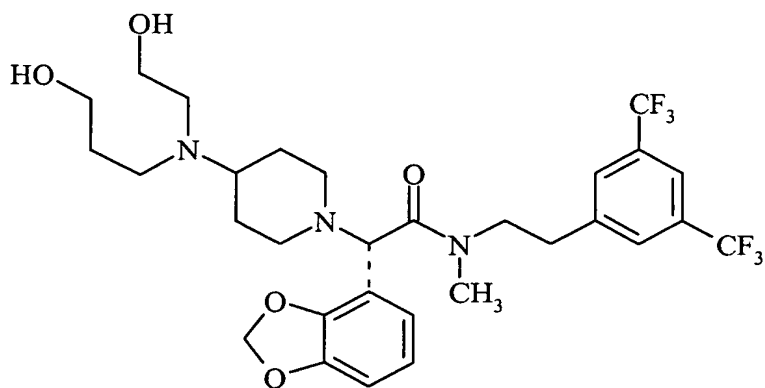
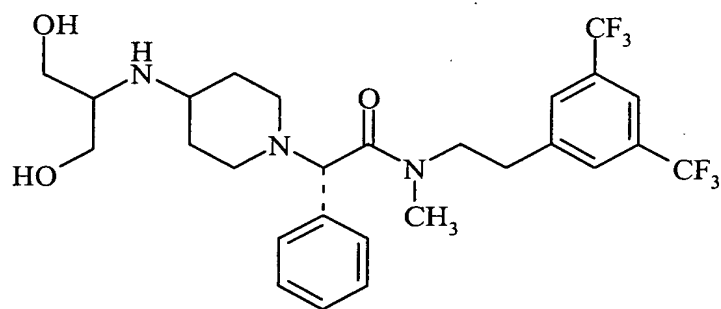
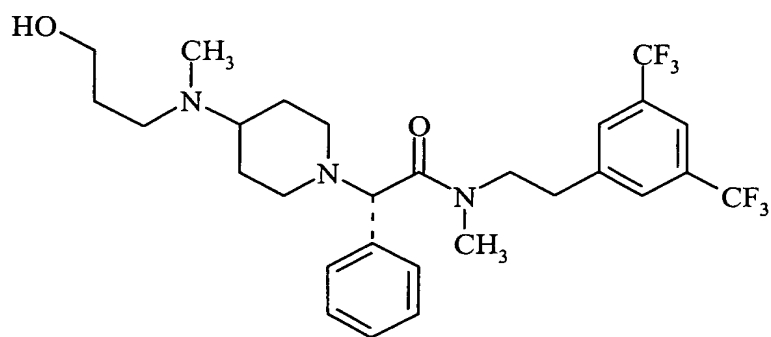
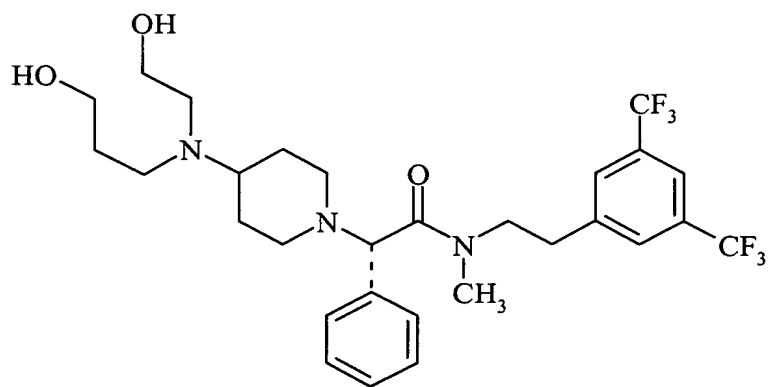
A-4

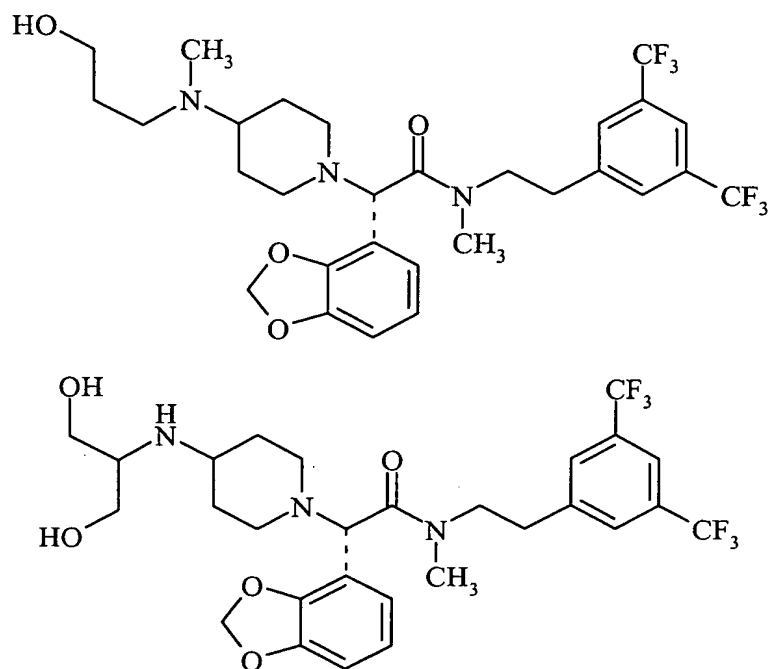


A-5

5 Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen:



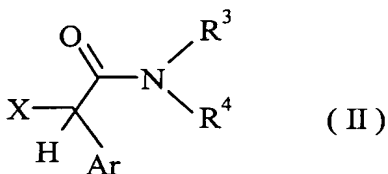




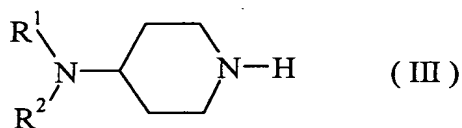
Die Herstellung der Verbindungen kann auf an sich bekannte Weise erfolgen.

- 5 Vorteilhafte Methoden sind in den folgenden Schemata dargestellt und beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man ein Amid der Formel II



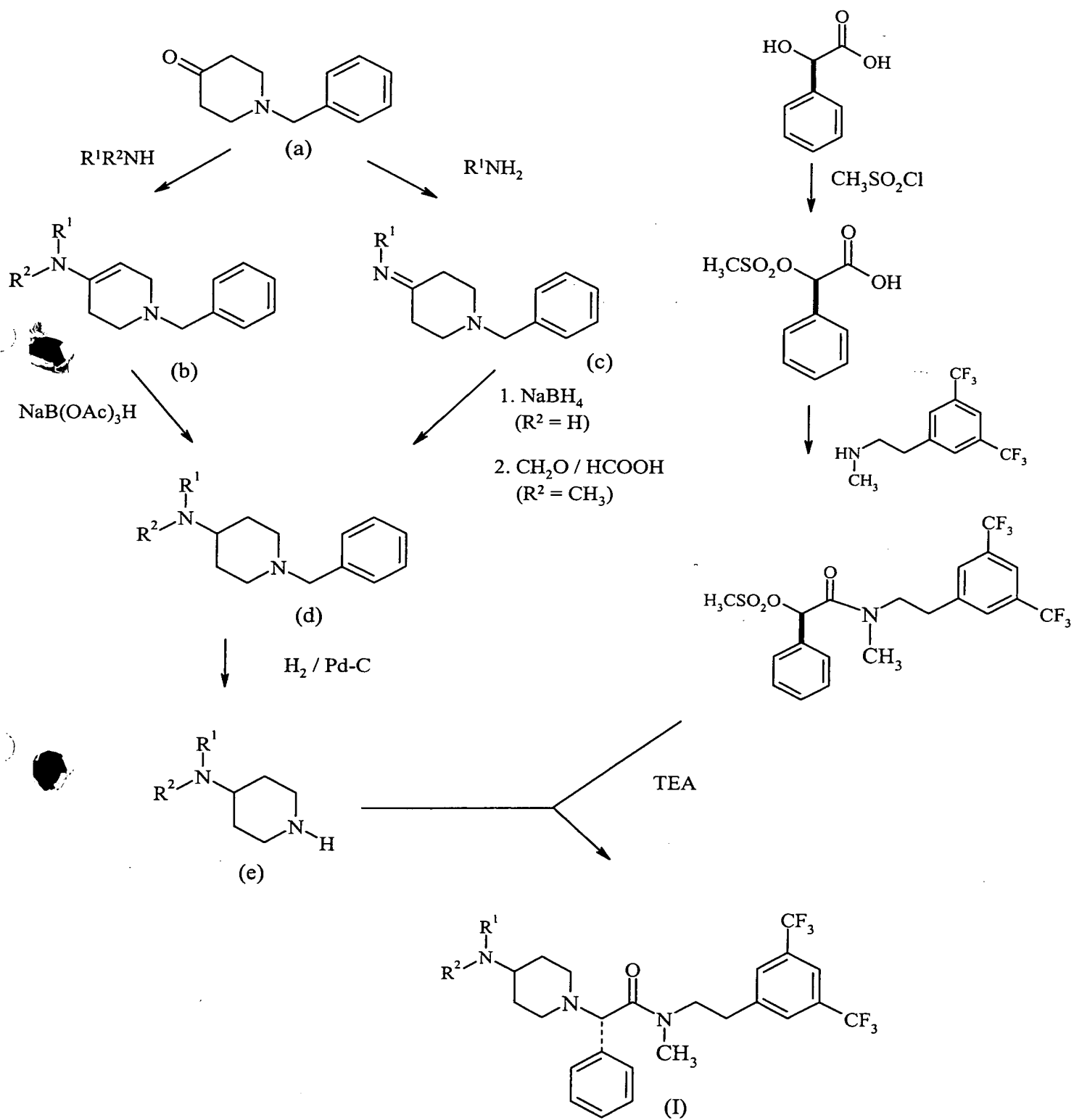
- 10 worin X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Halogen, Alkylsulfonyloxy, insbesondere Methylsulfonyloxy, oder Arylsulfonyloxy, insbesondere *p*-Tolylsulfonyloxy, bedeutet,
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der allgemeinen Formel III



umsetzt.

Dieses Verfahren wird anhand des folgenden Schemas 1 für Verbindungen dargestellt, in denen Ar Phenyl, R³ Bis-(trifluoromethyl)-phenylethyl und R⁴ Methyl ist. Das Verfahren ist jedoch für alle Verbindungen der Formel I analog anwendbar.

- 5 Zunächst wird in 1-Position geschütztes 4-Oxo-piperidin umgesetzt mit einem Amin der Formel R¹R²NH, worin R¹ und R² die für Formel I angegebene Bedeutung aufweisen. Im nächsten Schritt wird die Doppelbindung der Imin- bzw. Enamingruppe mit einem komplexen Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Alkalialanat oder Alkaliborant, insbesondere Natriumborant oder Natriumtriacetoxyborhydrid reduziert. Alternativ dazu können die Verbindungen (d) ausgehend von den Verbindungen (c) auch im Sinne einer zweiten
- 10 reduktiven Aminierung durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Ketonen oder Aldehyden unter reduktiven Bedingungen erhalten werden, insbesondere kann eine Methylgruppe durch reduzierend Alkylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure eingeführt werden.



Anschließend erhält man durch Abspaltung der Schutzgruppe mit einem Spaltreagens, vorzugsweise Hydrolyse einer Boc-Gruppe oder Hydrierung einer Benzylgruppe das Piperidinderivat mit einem unsubstituierten Piperidin-N.

- 5 Den Reaktionspartner für dieses Piperazinderivat erhält man wie im Schema 1, rechts dargestellt. (R)-Mandelsäure wird dabei mit Methansulfonsäurehalogenid umgesetzt zur (R)-2-(Methansulfonyloxy)-essigsäure. Diese wird nun mit einem Kupplungsreagens und dem entsprechend substituierten Phenethylamin umgesetzt zum entsprechenden Amid, oder sie wird in das entsprechende Säurehalogenid überführt (z.B. mit $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$) und dann mit
- 10 dem geeignet substituierten Phenethylamin in das entsprechende Amid umgewandelt. Im letzten Schritt wird das so erhaltene Amid umgesetzt mit dem oben beschriebenen Piperidinderivat wobei es unter Substitution von Methansulfonat zur C-N-Knüpfung kommt unter gleichzeitiger Umkehr des Chiralitätszentrums. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem polar aprotischen Lösungsmittel wie z.B. DMF,
- 15 Dimethylacetamid, Aceton, Ethylmethylketon oder Acetonitril in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einem tertiären Amin, wie z.B. TEA oder N-Methylmorpholin, oder einem Alkalicarbonat oder einem Alkalihydrogencarbonat, wie z.B. Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20°C und 120°C. Die Reaktionszeit liegt zwischen 0,5 h und 48 h.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen sollen nun durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden. Dem Fachmann ist bewusst, dass die Beispiele nur zur Veranschaulichung dienen und als nicht limitierend anzusehen sind.

A Synthesebeispiel erfindungsgemäßer Verbindungen

25

Beispiel 1

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- 30 a) 33 g 1-Benzyl-4-piperidon und 15 g 3-Aminopropanol werden in 300 ml Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist. Dann wird das Toluol abdestilliert, der Rückstand wird in 250 ml Alkohol gelöst und auf ca.

5 °C gekühlt. Man versetzt unter Rühren portionsweise mit insgesamt 6,6 g Natriumborhydrid und rührt 30 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 50 ml Aceton, rührt ca. eine halbe Stunde weiter und entfernt anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit 150 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in 80 ml Alkohol auf, versetzt mit 40 ml 32%iger Salzsäure, verdünnt mit Aceton und rührt für ca. eine Stunde. Die dann ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin als Dihydrochlorid.

b) Aus 47,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin-dihydrochlorid wird die Base freigesetzt, mit 63 ml 85%iger Ameisensäure und 22 ml 37%iger Formaldehydlösung versetzt und für zwei Stunden bei ca. 90 – 100 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 37 ml Ameisensäure und 11 ml Formaldehydlösung zu und rührt eine weitere Stunde bei ca. 100 – 110 °C. Man lässt abkühlen, versetzt mit 150 ml Methanol, stellt mit ca. 270 ml 32%iger Natronlauge unter Kühlen alkalisch und rührt noch ca. 30 Minuten bei 40 – 50 °C weiter und destilliert dann das Methanol ab. Der Rückstand wird mit zweimal 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten Methylenchloridphasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 80 ml Ethanol aufgenommen, mit 34 ml 32%iger Salzsäure angesäuert, mit 100 ml Aceton versetzt und gerührt. Sobald Kristalle ausgefallen sind wird nochmals mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 42,8 g 1-Benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

c) 42,8 g 1-Benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 5 g 5%iger Palladium-Kohle versetzt und bei ca. 50 °C mit Wasserstoff unter 4 – 5 bar hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, destilliert das Methanol ab und verrührt den Rückstand in Aceton. Man gibt Ether zu, lässt ca. zwei Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Man erhält 28,7 g 4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

- d) 9 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden zusammen mit 14,5 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt analog wie in WO 99/62893 beschrieben) in 125 ml DMF gelöst, mit 20,5 g Kaliumcarbonat versetzt und ca. vier Stunden bei 80 – 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, zweimal mit 150 ml Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand mit Methylenchlorid / Methanol / konz. Ammoniaklösung 95:5:0,5 über Kieselgel. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand von 9,5 g wird in Methanol aufgenommen und mit 3,4 g Fumarsäure versetzt. Dann wird das Methanol bis auf einen geringen Rest abdestilliert, Aceton zugegeben und ca. 30 Minuten gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 9 g N-2- N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als farbloses Sesquifumarat, Fp 139 – 144 °C.
- ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 7,85 - 7,26 (8H, m); 6,71 (3H, s); 4,50; 4,49 (1H, 2s); 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz); 3,89 - 3,09 (7H, m); 3,21; 3,00 (4H, m); 2,69; 2,94 (3H,); 2,77 (3H, s); 2,49 - 1,63 (6H, m); Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Beispiel 2

- 25 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid

- a) 2,75 g 2-Aminopropan-1,3-diol und 5.9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit insgesamt 9,9 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Es werden 60 ml Methylenchlorid und etwas Wasser zugegeben, dann versetzt man unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Es wird unter Kühlung für ca. 15 min. weiter gerührt und dann mit 4 N Natronlauge

deutlich alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit sehr wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 8 g Substanz, die mit Methylenchlorid / Methanol 8:2 über 150 g Kieselgel chromatographiert werden. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,3 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin.

b) 34,5 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden in 400 ml Methanol gelöst, mit 3,4 g Palladium-Kohle 20%ig versetzt und mit Wasserstoff bei 24 - 28 °C unter 2,2 bar hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 22,7 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

c) 9 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden mit 22,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenylacetamid in 110 ml DMF mit 7,2 ml Triethylamin als Base analog wie für Beispiel 1 umgesetzt, Reaktionszeit 5 h bei 60 - 70 °C. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol 9:1 chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt. Der ölige Rückstand wird in Ethylacetat und wenig Wasser aufgenommen, die Wasserphase wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Man trennt die wässrige Phase ab, die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Aceton mit Methansulfonsäure zur Kristallisation gebracht. Man erhält 11 g N-2-(3,5- N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid als farblores Methansulfonat.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) δ = 7,95 – 7,31 (8H, m); 4,37; 4,31 (^1H , 2s); 3,77 (5H, m); 3,28 (1H, m); 3,05; 3,01 (4H, m); 2,74 (3H, s); 3,45 – 2,08 (4H, m); 2,07 – 1,52 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Beispiel 3

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- 5 a) 19 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 150 ml Wasser mit 10 g Raney-Nickel (methanolfeucht, wird mit wenig Methanol eingespült) und 40 g Methylamin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, Methanol und überschüssiges Methylamin werden im Vakuum entfernt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über
- 10 Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält 19,2 g eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.
- b) 18,9 g 1-Benzyl-4-methylaminopiperidin als nach a) hergestelltes Öl werden in 250ml Methanol aufgenommen, mit 8,3 g Cyclopropancarboxaldehyd und 11,3 g
- 15 Natriumcyanborhydrid versetzt. Man rührt 5 Stunden bei 40-50°C, anschließend noch ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man wäscht mit Ether, stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Ether / Ethylacetat. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und im
- 20 Vakuum von den Lösemitteln befreit. Man erhält 22,7 g 1-Benzyl-4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als gelbliches Öl.
- c) 21,5 g des nach b) hergestellten Öls werden in 230 ml Methanol aufgenommen, mit 2,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei 60 °C unter 5 bar Wasserstoff
- 25 hydriert. Nach 3,5 Stunden wird der Katalysator erneuert und es wird weitere fünf Stunden bei 80 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischer Salzsäure 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als Dihydrochlorid gefällt. Man wäscht mit Ether, trocknet im Vakuum und erhält 12,5 g
- 30 farblose Kristalle.
- d) 11,9 g 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-dihydrochlorid werden in 400 ml Aceton aufgenommen und mit 21,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-

2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 21 ml Triethylamin versetzt. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluss, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung auf. Man extrahiert mit Ether, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol/konz. Ammoniaklösung 70:30:1 über Kieselgel filtriert, im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit und in Methanol mit Fumarsäure zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 9,3 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als Sesquifumarat.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,71 – 7,14 (8H, m); 4,14 (1H, s); 3,81 – 2,46 (11H, m); 2,90; 2,82 (3H, 2s); 2,36 (3H, s); 2,23 – 1,48 (4H, m); 0,82 (1H, m); 0,48; 0,07 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Beispiel 4

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

a) 6 g 2-Hydroxyethyl-3-hydroxypropylamin und 18,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei 0 °C mit 21,2 g Natriumtriacetoxymethylborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann mit 2 N Salzsäure an und stellt dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl.

b) 13,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 150 ml Methanol mit 1,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei Raumtemperatur 18 Stunden unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird

dabei nach jeweils 8 und 15 Stunden erneuert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

5

- c) 6,4 g des nach b) hergestellten Öls von 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 300 ml Aceton aufgenommen, mit 13,8 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 33 ml Triethylamin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verrührt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Amoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Man erhält 8,4 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl.

10

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,78 – 7,24 (8H, m); 4,24 (1H, s); 3,78 (2H, m); 3,61 (2H, m); 3,64 (1H, m); 2,98; 2,87 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,74; 2,65 (4H, 2m); 2,88 – 1,77 (4H, m); 1,67 (2H, m); 1,76 – 1,45 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Beispiel 5

- 25 (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

30

- a) 16,5 g 3-Aminopropanol und 41,7 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 350 ml Methylenchlorid gelöst und bei ca. 10 °C langsam mit 56 g Natriumtriacetoxymborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann unter Kühlung mit verd. Salzsäure an und stellt anschließend mit konz. Natronlauge alkalisch. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird noch einmal mit 150 ml Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin als gelbes Öls, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

- 5 b) 13,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin aus der vorigen Umsetzung werden zusammen mit 3,8 g Cyclopropancarboxaldehyd in 250 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit 5,1 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, stellt dann mit verd. Salzsäure unter Kühlung sauer und engt im Vakuum ein. Anschließend stellt man mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 40 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.

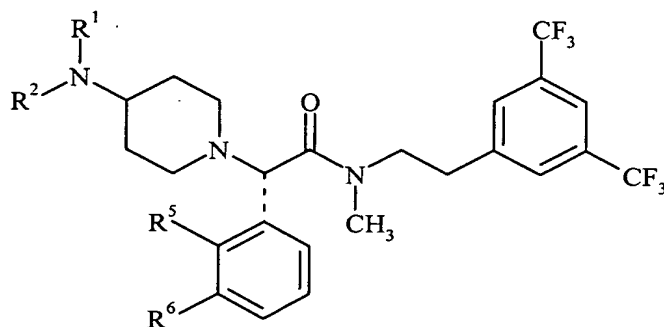
- 15 c) 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 100 ml Methanol mit 2 g Palladium-Kohle 20 %ig versetzt und bei 60 °C 4 h unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Man trennt den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 7,3 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.

- 20 d) 4,7 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden zusammen mit 9,6 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) und 3,4 ml Triethylamin in 200 ml Aceton vier Stunden bei 65 °C gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid / Methanol 1:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden gesammelt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 5,5 g (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl, $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$.
- 25
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,78 – 7,26 (8H, m), 4,24 (1H, s), 3,78 (2H, m); 3,63 (2H, m); 3,50 (1H, m); 2,96; 2,88 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,88 – 1,77 (5H, m); 2,37 (2H, d, J = 6,0 Hz); 1,79 – 1,45 (6H, m); 0,87 (1H, m); 0,52; 0,12 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

5

Analog bzw. analog zu den in WO 99/62893 geschilderten Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 6 bis 8 hergestellt:



Beispiel	R^1	R^2	R^5	R^6
6	3-Hydroxypropyl	Methyl	-O-CH ₂ -O-	
7	3-Hydroxypropyl	2-Hydroxyethyl	-O-CH ₂ -O-	
8	1,3-Dihydroxyprop-2-yl	H	-O-CH ₂ -O-	

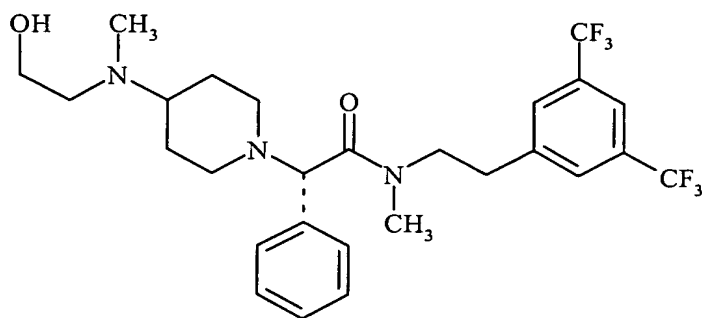
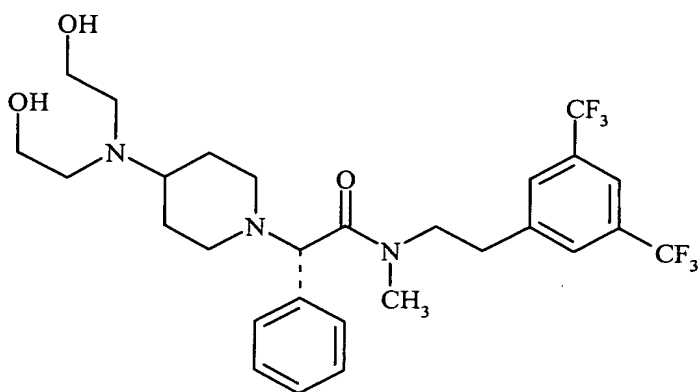
10 B Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindung:

Bestimmung der Wirkungsdauer

Hemmung der NK_1 -induzierten Blutdruckabnahme bei anaesthetisierten Meerschweinchen

Meerschweinchen (300 - 500 g) wurden mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p.) anesthesiert und für eine duodenale Verabreichung der Testsubstanzen, und zur Messung des arteriellen Blutdrucks vorbereitet. Eine vorübergehende Abnahme des Blutdruckes wurde durch intravenöse Verabreichung eines NK_1 -Agonisten (0,2 $\mu\text{mol/kg}$ in Intervallen von 30 Minuten) induziert. Nach Bestimmung des Grundwertes des Blutdruckes wurden die Testsubstanzen intraduodenal verabreicht. Anschließend wurde der NK_1 -Agonist alle 30 min für 6 to 8 Stunden intravenös verabreicht. Die Ergebnisse wurden ausgedrückt als prozentuale Hemmung der NK_1 -induzierten Blutdruckabnahme und die ED_{50} Werte durch Regressions-Analyse errechnet.

Dabei wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den aus der internationalen Patentanmeldung WO97/32865 bekannten Verbindungen der Formeln:

B-1**B-4**

verglichen. Diese Verbindungen entsprechen den Verbindungen der Beispiele 1 und 4, worin die 3-Hydroxypropylgruppe durch eine 2-Hydroxyethylgruppe ersetzt wurde.

5 Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt

Beispiel Nr.		Wirkungsdauer [min]
10	1	> 360
	B-1	120
	2	> 360
	3	> 360
	4	> 360
15	B-4	120
	5	> 360
	6	> 360
	7	> 360
	8	> 360

C Formulierungen erfindungsgemäßer VerbindungenInjektionslösung

	200 mg	Wirksubstanz *		
	1,2 mg	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4)	
5	0,2 mg	Dinatriumhydrogenphosphat =)	(Puffer)
		$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	
	94 mg	Natriumchlorid)	(Isotonans)
	oder)	
	520 mg	Glucose)	
10	4 mg	Albumin		(Proteasenschutz)
	q.s.	Natronlauge)	
	q.s.	Salzsäure)	ad pH 6
	ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke		

15 Injektionslösung

	200 mg	Wirksubstanz*		
	94 mg	Natriumchlorid		
	oder			
	520 mg	Glucose		
20	4 mg	Albumin		
	q.s.	Natronlauge)	
	q.s.	Salzsäure)	ad pH 9
	ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke		

25 Lyophilisat

	200 mg	Wirksubstanz*	
	520 mg	Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)	
	4 mg	Albumin	

30 Lösungsmittel 1 für Lyophilisat

10 ml Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel 2 für Lyophilisat

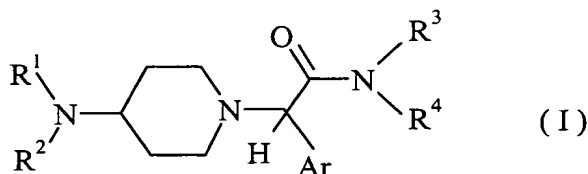
20 mg Polysorbat[®]80 = Tween[®]80
(oberflächenaktiver Stoff)

10 ml Wasser für Injektionszwecke

- 5 * Wirksubstanz: erfindungsgemäße Verbindung, z.B. eine der Beispiele 1 bis 8
Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

worin

- R^1 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl bedeutet,
- R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, ω -Hydroxy- C_2 - C_4 -alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl bedeutet,
- Ar für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach durch Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Fluoroalkyl, C_1 - C_4 -Fluoroalkoxy oder $-OCH_2O$ -substituiertes Phenyl steht;
- R^3 für Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Fluoroalkyl, C_1 - C_4 -Fluoroalkoxy; und
- R^4 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, CH_2COOH , $-CH_2C(O)NH_2$, $-OH$ oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht.

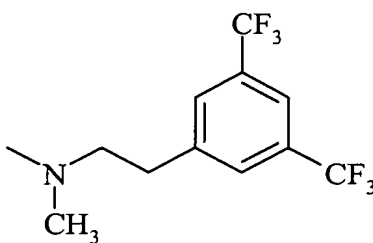
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^4 C_1 - C_4 -Alkyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin Ar unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^3 für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R^3 2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-ethyl ist.

5 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Gruppe $-NR^3R^4$



7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

10 R^1 eine Cyclopropylmethylgruppe bedeutet, und

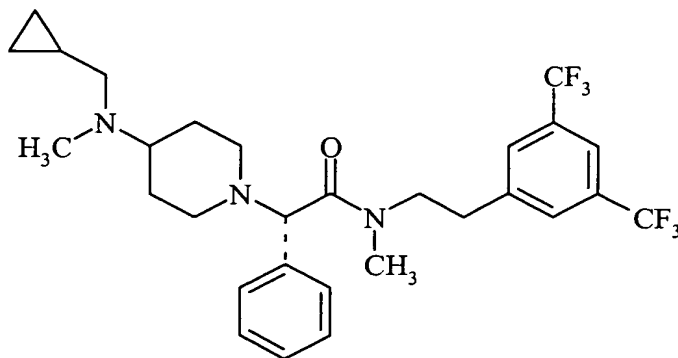
R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 3-Hydroxypropylgruppe steht.

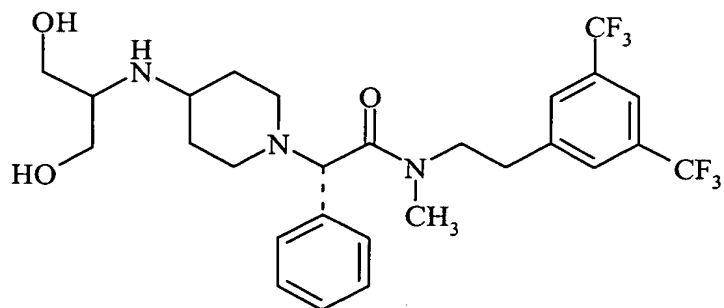
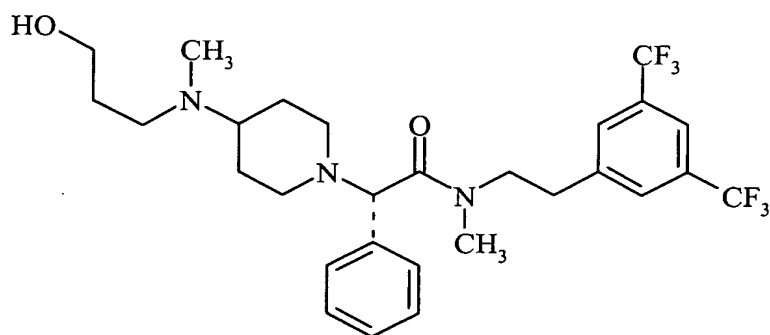
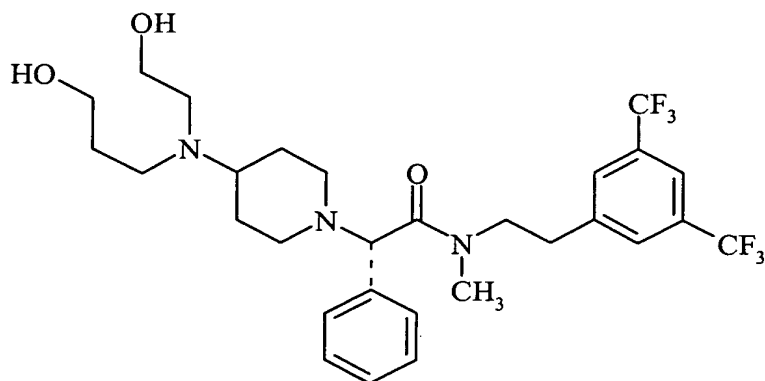
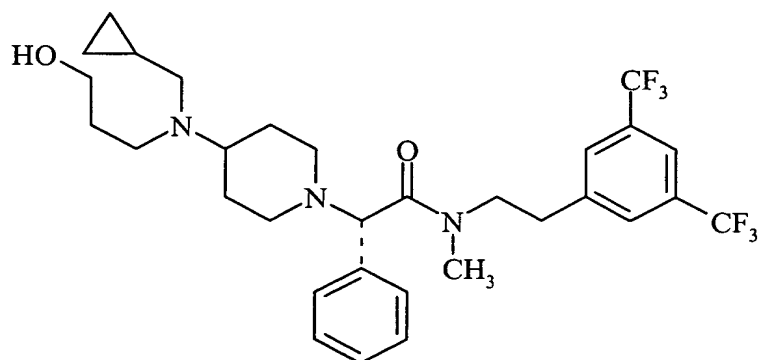
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

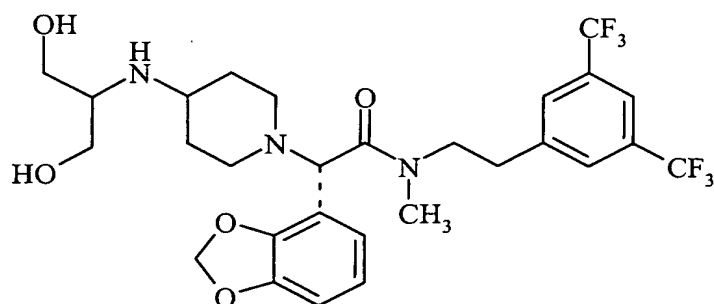
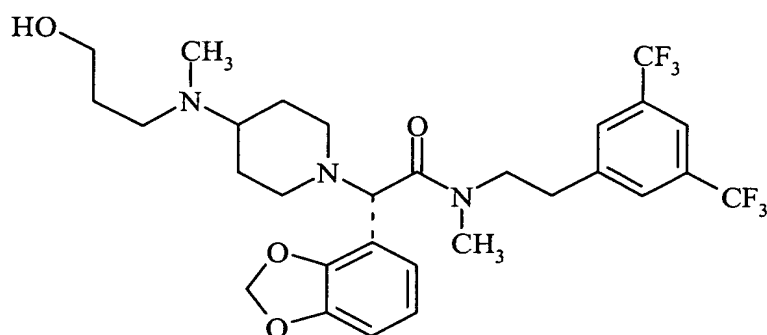
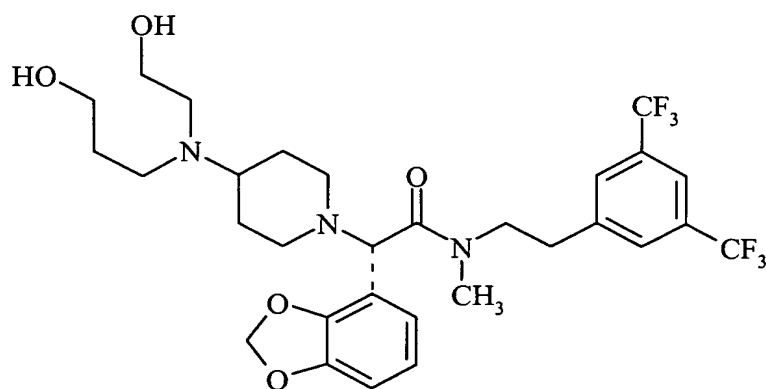
R^1 eine 3-Hydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylgruppe bedeutet, und

15 R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe steht.

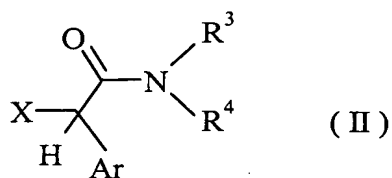
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln





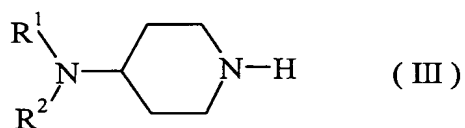


- 5 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amid der Formel II



worin X eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der allgemeinen Formel III



umsetzt.

11. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und pharmazeutisch annehmbare Träger und Excipienten.

12. Verwendung eines NK₁ Rezeptor Antagonisten, welcher eine Aminogruppe der Formel A aufweist,



10 worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

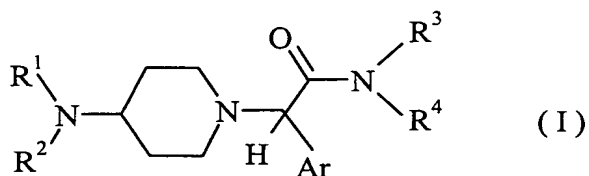
15 oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

für die Herstellung eines Medikamentes mit verlängerter Wirkungsdauer zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Herstellung eines Medikamentes zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

Zusammenfassung:

- 5 Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

, worin

- 10 R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und R²,
R³, R⁴ und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren
Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin
(Tachykinin)-Antagonisten.

DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London, EC4V 4EL, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. provisional application which has been filed under and is identifiable by the following attorney docket number: Case 1/1154 of Boehringer Ingelheim Pharma KG.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.



Signed this 6th day of February, 2001

09981025 "101601

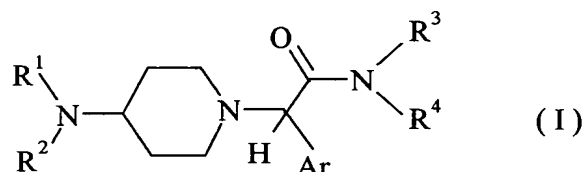
74405pri.204

New Neurokinin antagonists, processes for preparing them
and pharmaceutical compositions containing these compounds



5

The invention relates to new compounds of formula I,



wherein the groups Ar, R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the claims and specification, processes for preparing them as well as their use as pharmaceutical compositions, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for preparing them and pharmaceutical compositions containing these compounds. The compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

Background to the invention

The compounds of formula I are partly covered by the broad general formula of International Patent Application WO97/32865. However, this does not disclose any compounds in which the piperidyl group in the 4 position is substituted by a 3-hydroxypropylamino, cycloalkylmethylamino or 1,3-dihydroxyprop-2-ylamino group. The compounds described in this international patent application are highly effective neurokinin antagonists with a broad spectrum of activity.

The problem of the present invention is to provide new neurokinin antagonists with an extended duration of activity. This problem is now solved according to the invention by the preparation of the new compounds of formula I.

Detailed description of the invention

Surprisingly it has been found that the duration of activity of NK₁ receptor antagonists can be dramatically extended if an amino group of formula A



wherein

R¹ denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl,
and

R² denotes hydrogen, C₁-C₆-Alkyl, ω-hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or
C₃-C₆-cycloalkylmethyl,

is inserted into these compounds.

The invention therefore relates to the use of an NK₁ receptor antagonist which contains an amino group of formula A,



wherein

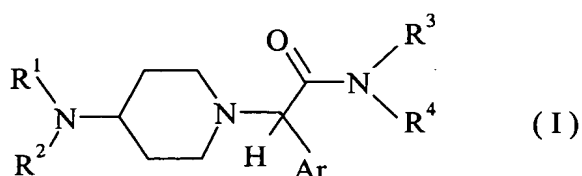
R¹ denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl,
and

R² denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl, ω-hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or
C₃-C₆-cycloalkylmethyl,

or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

for preparing a medicament with an extended period of activity for the treatment and prevention of neurokinin-mediated illnesses.

The invention further relates to new compounds of formula I



or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R¹ denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl,

R² denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl, ω-hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or
5 C₃-C₆-cycloalkylmethyl,

Ar denotes unsubstituted phenyl or phenyl which is 1- to 5-substituted by halogen, hydroxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-fluoroalkyl, C₁-C₄-fluoroalkoxy or -OCH₂O-;

R³ denotes phenyl-C₁-C₄-alkyl, wherein the phenyl group may be substituted by 1
10 to 3 substituents, wherein the substituents independently of one another are selected from among halogen, hydroxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-fluoroalkyl, C₁-C₄-fluoroalkoxy;

and

R⁴ denotes hydrogen, C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-cycloalkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂,
15 -OH or phenyl-C₁-C₄-alkyl.

In the foregoing and in what is to follow, the terms "alkyl" and "alkoxy" as used with reference to the groups R¹, R², R³, R⁴ or the substituents of Ar denote straight-chain or branched, saturated hydrocarbon groups with up to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms, particularly methyl,
20 ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or *i*-propoxy.

In the foregoing and in what is to follow, the term "cycloalkyl" as used with reference to the groups R¹, R² and R⁴ denotes a cycloalkyl group with up to 8 carbon atoms, preferably 3 to 6 carbon atoms, particularly cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

In the foregoing and in what is to follow, the terms "fluoroalkyl" and "fluoroalkoxy" as used with reference to the group R³ or the substituents of Ar denote straight-chain or branched, fluorine-substituted hydrocarbon groups with up to 4 carbon atoms and up to 9 fluorine atoms, preferably 1 or 2 carbon atoms and up to 5 fluorine atoms, particularly trifluoroethyl, pentafluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-fluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 2-fluoroethoxy.

The compounds according to the invention are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists which have substance P-antagonistic properties. They are useful for treating and preventing neurokinin-mediated illnesses and additionally have a long-lasting effect.

- 5 Compounds of general formula I may have acid groups, mainly carboxyl groups, and/or basic groups such as, for example, amino functions. Compounds of general formula I may therefore be in the form of internal salts, salts with pharmaceutically useable inorganic acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, sulphonc acid or organic acids (such as for example maleic acid, fumaric acid, citric acid, tartaric acid or acetic acid) or salts with
- 10 pharmaceutically useable bases such as alkali or alkaline earth metal hydroxides or carbonates, zinc or ammonium hydroxides or organic amines such as, for example, diethylamine, triethylamine, triethanolamine etc.

- The compounds according to the invention may occur as racemates, or they may be obtained
- 15 as pure enantiomers, i.e. in the (R)- or (S)-form. Compounds which occur as racemates or as the (S)-form are preferred.

- The compounds according to the invention are valuable neurokinin (tachykinin)- antagonists which have substance P-antagonistic properties. They are useful for treating and preventing
- 20 neurokinin-mediated illnesses:

- Treatment or prevention of inflammatory and allergic complaints of the airways, such as asthma, chronic bronchitis, hyperreactive airways, emphysema, rhinitis, COPD, pulmonary hypertension, cystic fibrosis, coughs;
- 25 of the eyes, such as conjunctivitis and iritis;
- of the skin, such as dermatitis in contact eczema, neurodermatitis, pruritus, urticaria, psoriasis, sunburn, burns, insect bites, rosacea, itching, sensitive or hypersensitive skin,
- of the gastro-intestinal tract, such as gastric and duodenal ulcers, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, irritable colon, Hirschsprung's disease, motility
- 30 problems;
- of the joints or bones, such as rheumatoid arthritis, reactive arthritis, arthrosis, osteoporosis and Reiter's syndrome;

of the bladder, such as irritable bladder, incontinence, urinary urgency, urethritis, colic and cystitis.

Also for the treatment of diseases of the central nervous system such as dementia,
5 Alzheimer's disease, schizophrenia, psychoses, anxiety states, alcohol or drug dependency, sexual dysfunctions, eating disorders, depression, headaches (e.g. migraine or tension headaches), epilepsy; Parkinson's disease, stroke,
treatment of Herpes zoster as well as postherpetic pain, tumours, collagenoses, a dysfunction of the deferent urinary tracts, haemorrhoid, nausea and vomiting, triggered for example by
10 radiation or cytostatic therapy or motion, and painful conditions of all kinds.

The invention therefore also relates to the use of the compounds of formula I as curative agents and pharmaceutical preparations which contain these compounds. They are preferably used on humans. The compounds according to the invention may be given intravenously,
15 subcutaneously, intramuscularly, intraperitoneally, intranasally, by inhalation, transdermally, optionally assisted by iontophoresis or enhancers known from the literature, and by oral route.

For parenteral administration the compounds of formula I or their physiologically acceptable salts, may be put into solution, suspension or emulsion, possibly with substances
20 conventionally used for this purpose such as solubilisers, emulsifiers or other adjuvants. Suitable solvents include, for example: water, physiological saline solutions or alcohols, e.g. ethanol, propanediol or glycerol, sugar solutions such as glucose or mannitol solutions or a mixture of various solvents.

25 In addition, the compounds may be administered by the use of implants, e.g. of polylactide, polyglycolide or polyhydroxybutyric acid or intranasal preparations.

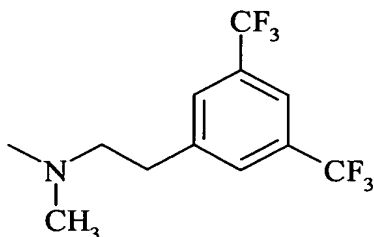
Compounds of formula I, wherein R⁴ denotes C₁-C₄-alkyl, particularly methyl, are preferred.

30 Also preferred are compounds of formula I wherein Ar is unsubstituted phenyl or 2,3-methylenedioxyphenyl, particularly unsubstituted phenyl.

Preferred compounds of formula I are those wherein R^3 denotes 2-phenylethyl, wherein the phenyl group may be substituted by 1 to 3 substituents, wherein the substituents are selected independently of one another from among halogen, hydroxy, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, particularly wherein R^3 is 2-(3,5-Bis-trifluoromethylphenyl)-ethyl.

5

Particularly preferred compounds of formula I are those wherein the group $-NR^3R^4$ is



In a preferred aspect the invention relates to compounds of formula I, wherein

10 R^1 denotes a cyclopropylmethyl group, and

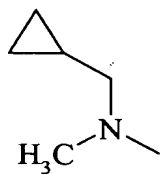
R^2 denotes a hydrogen atom, a C_1 - C_3 -alkyl group or a 3-hydroxypropyl group.

In another preferred aspect the invention relates to compounds of formula I, wherein

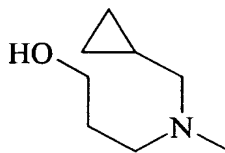
R^1 denotes a 3-hydroxypropyl or 1,3-dihydroxyprop-2-yl group, and

15 R^2 denotes a hydrogen atom, a C_1 - C_3 -alkyl group or a 2-hydroxyethyl group.

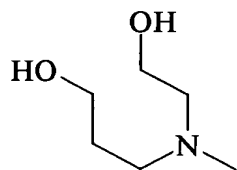
Particularly preferred are NK1 receptor antagonists which contain an amino group selected from among formulae A-1 to A-5



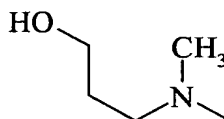
A-1



A-2

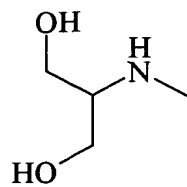


A-3



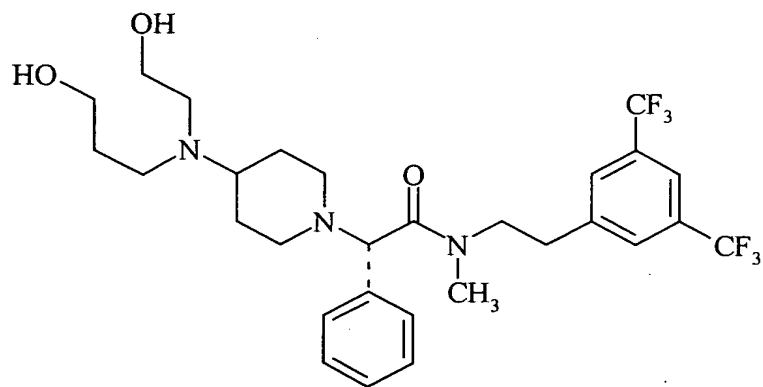
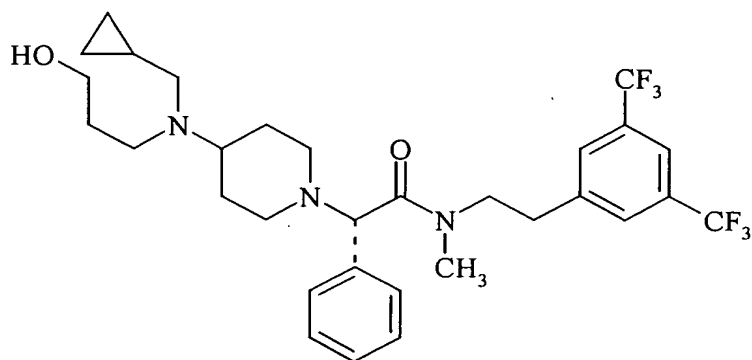
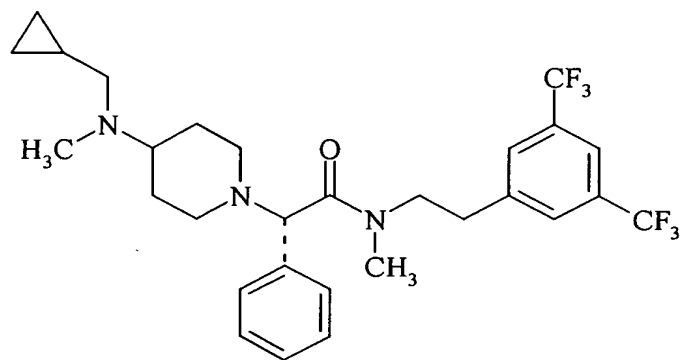
A-4

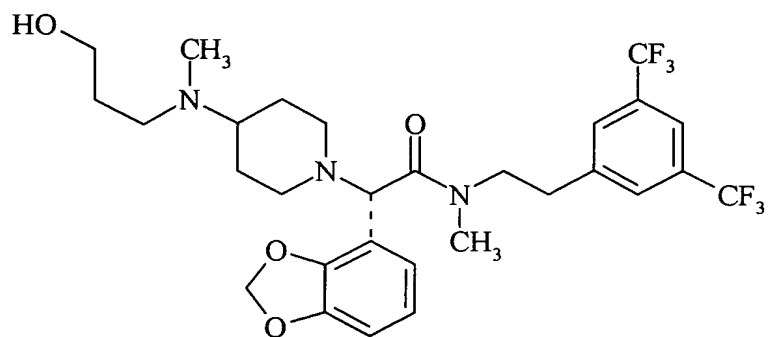
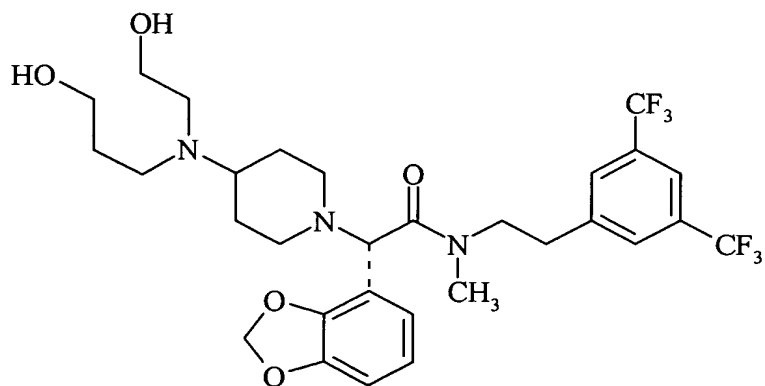
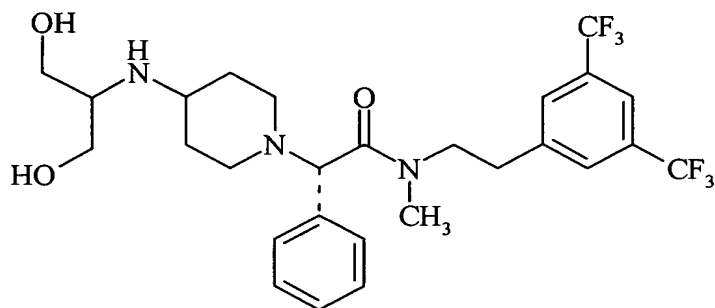
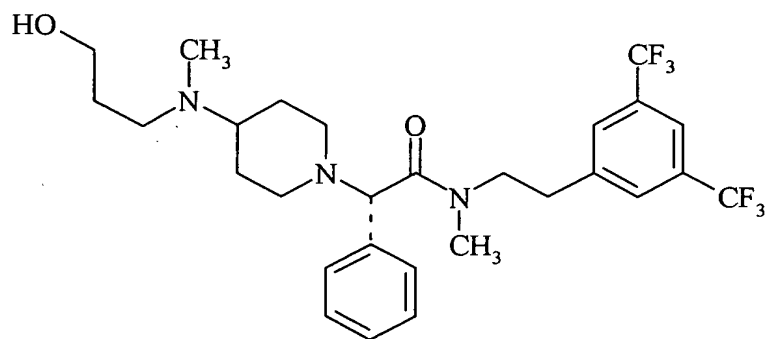
20

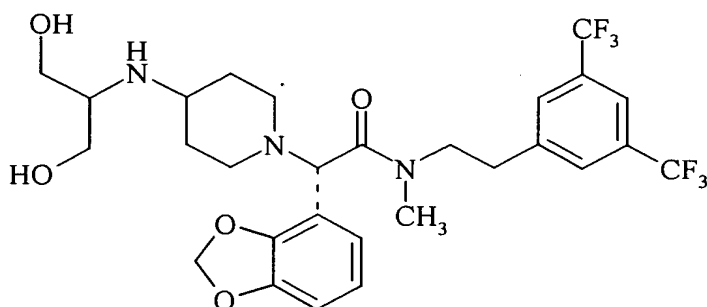


A-5

The following compounds are particularly preferred:





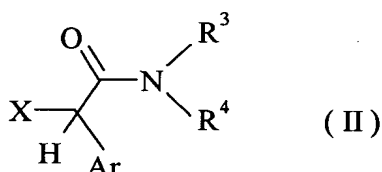


The compounds may be prepared in a manner known *per se*.

Advantageous methods are illustrated and described in the following diagrams.

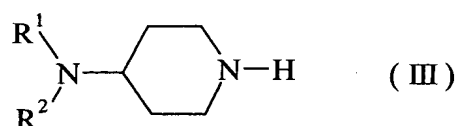
5

The compounds of general formula I may be prepared by reacting an amide of formula II



10

wherein X denotes a suitable leaving group, preferably halogen, alkylsulphonyloxy, particularly methylsulphonyloxy, or arylsulphonyloxy, particularly *p*-tolylsulphonyloxy, with a piperidine of general formula III



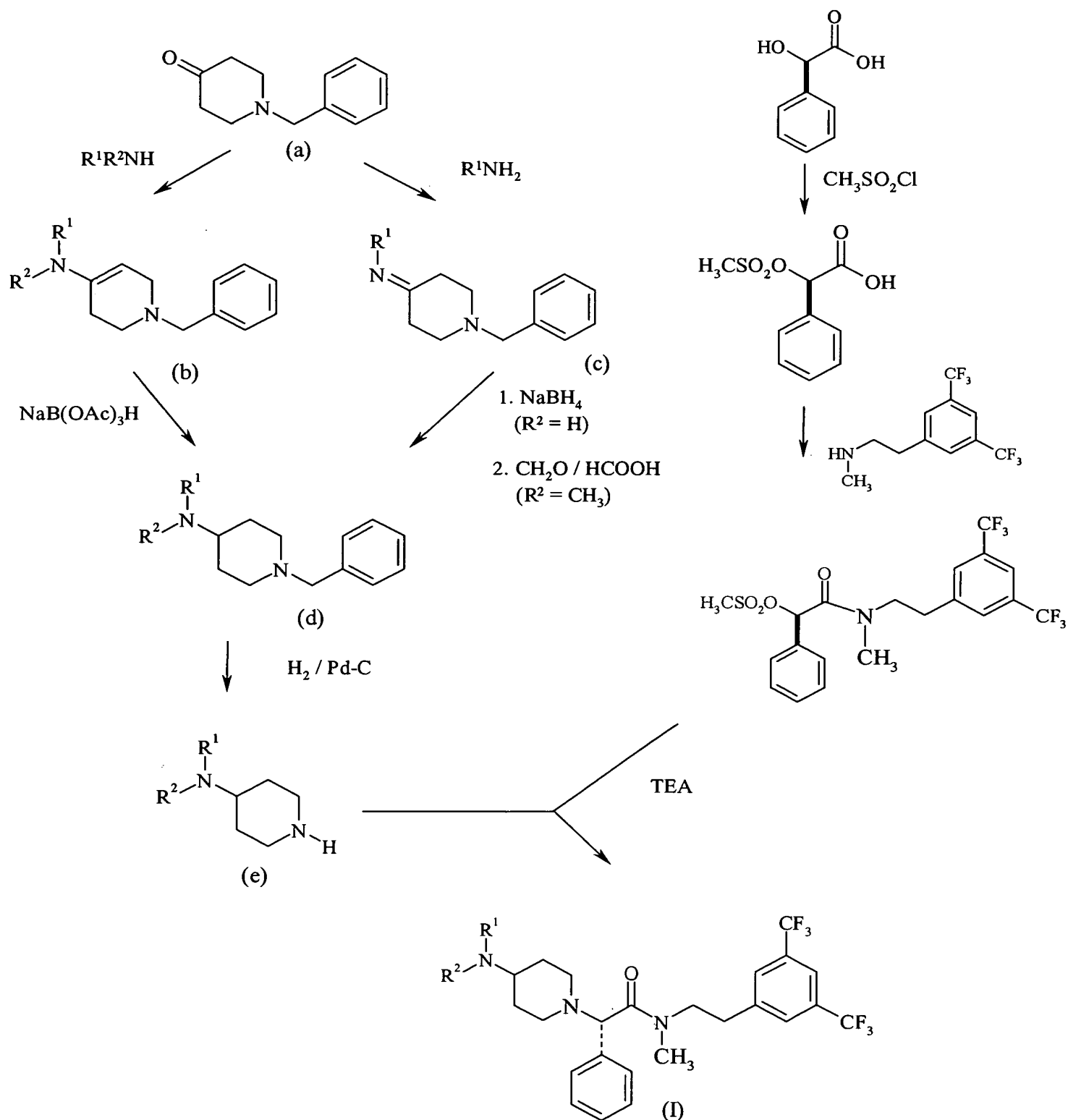
in an inert solvent in the presence of a base.

15 This process is illustrated by means of the following Diagram 1 for compounds wherein Ar is phenyl, R³ is bis-(trifluoromethyl)-phenylethyl and R⁴ is methyl. However, the process can be used analogously for all compounds of formula I.

20

First of all, 4-oxo-piperidine protected in the 1 position is reacted with an amine of formula R¹R²NH, wherein R¹ and R² have the meanings given for formula I. In the next step the double bond of the imine or enamine group is reduced with a complex reducing agent, preferably an alkali metal alanate or alkali metal boranate, particularly sodium boranate or sodium triacetoxyborohydride. Alternatively the compounds (d) may be obtained starting from the compounds (c) by a second reductive amination by reacting with correspondingly

substituted ketones or aldehydes under reductive conditions; in particular a methyl group can be introduced by reducing alkylation with formaldehyde and formic acid.



The piperidine derivative with an unsubstituted piperidine-N is then obtained by cleaving the protecting group with a cleaving reagent, preferably by hydrolysis of a Boc group or hydrogenation of a benzyl group.

5

The reactant for this piperazine derivative is obtained as shown in Diagram 1, on the right.

(R)-Mandelic acid is reacted with methanesulphonic acid halide to obtain (R)-2-

(methanesulphonyloxy)-acetic acid. This is then reacted with a coupling reagent and the correspondingly substituted phenethylamine to obtain the corresponding amide, or it is

10 converted into the corresponding acid halide (e.g. with $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$) and then converted with the suitably substituted phenethylamine into the corresponding amide. In the last step the amide thus obtained is reacted with the piperidine derivative described above, while during the substitution of methanesulphonate C-N-linking takes place with simultaneous reversal of the chiral centre. The reaction is carried out in an inert solvent, preferably a polar aprotic
15 solvent such as, for example, DMF, dimethyl acetamide, acetone, ethylmethylketone or acetonitrile in the presence of a base, preferably a tertiary amine, such as, for example, TEA or N-methylmorpholine, or an alkali metal carbonate or an alkali metal hydrogen carbonate, such as, for example, potassium carbonate at temperatures between 20°C and 120°C. The reaction time is between 0.5 h and 48 h.

20

The compounds and compositions according to the invention will now be illustrated by the Examples which follow. The skilled person is aware that the Examples serve only as an illustration and are not to be regarded as limiting.

25 A Example of the synthesis of compounds according to the invention

Example 1

N-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidine-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide

30

- a) 33 g of 1-benzyl-4-piperidone and 15 g of 3-aminopropanol are combined with a catalytic amount of p-toluenesulphonic acid in 300 ml of toluene and refluxed using a water separator until the calculated amount of water has been separated off. Then the

toluene is distilled off, the residue is dissolved in 250 ml of alcohol and cooled to about 5 °C. A total of 6.6 g of sodium borohydride are added batchwise with stirring and stirred for 30 hours at ambient temperature. 50 ml of acetone are added, the mixture is stirred for about another half hour and the solvent is then eliminated *in vacuo*. The residue is combined with 100 ml of water and extracted twice with 150 ml of methylene chloride. The combined organic phases are dried. The mixture is filtered, the, the solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is taken up in 80 ml of alcohol, combined with 40 ml of 32% hydrochloric acid, diluted with acetone and stirred for about one hour. The crystals precipitated are suction filtered and dried. 1-benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidine is obtained as the dihydrochloride.

b) The base is liberated from 47.4 g of 1-benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidine-dihydrochloride, combined with 63 ml of 85% formic acid and 22 ml of 37% formaldehyde solution and stirred for two hours at about 90 – 100 °C. The mixture is left to cool, 37 ml of formic acid and 11 ml of formaldehyde solution are added and stirred for another hour at about 100 – 110 °C. The mixture is left to cool, combined with 150 ml of methanol, made alkaline with about 270 ml of 32% sodium hydroxide solution while cooling and stirred for about another 30 minutes at 40 – 50 °C and the methanol is then distilled off. The residue is extracted with twice 100 ml of methylene chloride, the combined methylene chloride phases are dried, filtered and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is taken up in 80 ml of ethanol, acidified with 34 ml of 32% hydrochloric acid, combined with 100 ml of acetone and stirred. As soon as crystals are precipitated, further acetone is added. The precipitate is suction filtered, washed with acetone and dried. 42.8 g of 1-benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidine-dihydrochloride are obtained as a solid.

c) 42.8 g of 1-benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidine-dihydrochloride are dissolved in 450 ml of methanol, combined with 5 g of 5% palladium/charcoal and hydrogenated at about 50 °C with hydrogen at a pressure of 4 – 5 bar. The catalyst is filtered off, the methanol is distilled off and the residue is stirred into acetone. Ether is added, the mixture is left to stand for about two hours and then the crystals are suction filtered. 28.7 g of 4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidine-dihydrochloride are obtained as a solid.

- d) 9 g of 4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidine-dihydrochloride are dissolved in 125 ml of DMF together with 14.5 g of N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-methanesulphonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamide (prepared analogously to the method described in WO 99/62893), combined with 20.5 g of potassium carbonate and stirred for about four hours at 80 – 90 °C. After cooling the mixture is poured onto ice, extracted twice with 150 ml of ethyl acetate, the combined organic phases are washed twice with water and dried. The drying agent is filtered off, the solvent is eliminated *in vacuo* and the residue is chromatographed with methylene chloride / methanol / conc. ammonia solution 95:5:0.5 through silica gel. The fractions found to be uniform by TLC are combined and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue of 9.5 g is taken up in methanol and combined with 3.4 g of fumaric acid. Then the methanol is distilled off until only a small residue remains, acetone is added and the mixture is stirred for about 30 minutes. The crystals precipitated are suction filtered, washed with acetone and ether and dried. 9 g of N-2- N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide are obtained as the colourless sesquifumarate, m.p. 139 – 144 °C.
- ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 7,85 - 7,26 (8H, m); 6,71 (3H, s); 4,50; 4,49 (1H, 2s); 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz); 3,89 - 3,09 (7H, m); 3,21; 3,00 (4H, m); 2,69; 2,94 (3H); 2,77 (3H, s); 2,49 - 1,63 (6H, m); most signals are split by amide rotation.

Example 2

N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamide

- a) 2.75 g of 2-aminopropane-1,3-diol and 5.9 g of 1-benzyl-4-piperidone are dissolved in 60 ml of methylene chloride and a total of 9.9 g of sodium triacetoxyborohydride are added batchwise while cooling with ice. The mixture is left to stand overnight at ambient temperature. 60 ml of methylene chloride and some water are added, then conc. hydrochloric acid is added while cooling with ice until an acidic reaction is obtained. The mixture is stirred for about another 15 min. while cooling and then made significantly alkaline with 4 N sodium hydroxide

solution. The aqueous phase is separated off, the organic phase is washed with a very little water, dried over sodium sulphate and the solvent is eliminated *in vacuo*. 8 g of substance are obtained which are chromatographed with methylene chloride / methanol 8:2 over 150 g of silica gel. The fractions found to be uniform by TLC are combined and the solvent is eliminated *in vacuo*. 7.3 g of 1-benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidine are obtained.

b) 34.5 g of 1-benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidine are dissolved in 400 ml of methanol, combined with 3.4 g of 20% palladium/charcoal and hydrogenated with hydrogen at 24 - 28 °C at 2.2 bar. Then the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated *in vacuo*. 22.7 g of 4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidine are obtained as an oil which is used without further purification for the next reaction.

c) 9 g of 4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidine are reacted with 22.7 g of N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-methanesulphonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamide in 110 ml of DMF with 7.2 ml of triethylamine as base analogously to Example 1, reaction time 5 h at 60 - 70 °C. The crude product is chromatographed over silica gel with methylene chloride / methanol 9:1. The fractions found to be uniform by TLC are combined. The oily residue is taken up in ethyl acetate and a little water, the aqueous phase is with conc. sodium hydroxide solution made alkaline. The aqueous phase is separated off, the organic phase is dried and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is crystallised in acetone with methanesulphonic acid. 11 g of N-2-(3,5- N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamide are obtained as a colourless methanesulphonate.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) δ = 7.95 – 7.31 (8H, m); 4.37; 4.31 (^1H , 2s); 3.77 (5H, m); 3.28 (1H, m); 3.05; 3.01 (4H, m); 2.74 (3H, s); 3.45 – 2.08 (4H, m); 2.07 – 1.52 (4H, m). Most signals are split by amide rotation.

Example 3

N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamide

- 5 a) 19 g of 1-benzyl-4-piperidone are combined in 150 ml of water with 10 g of Raney nickel (moistened with methanol, rinsed with a little methanol) and 40 g of methylamine and hydrogenated for eight hours at ambient temperature under 5 bars of hydrogen. Then the catalyst is filtered off, methanol and excess methylamine are eliminated *in vacuo*. The mixture is extracted with ethyl acetate, the organic phase is
- 10 dried over sodium sulphate, filtered and concentrated by evaporation *in vacuo*. 19.2 g of a yellow oil are obtained, which is used without further purification for the next reaction.
- b) 18.9 g of 1-benzyl-4-methylaminopiperidine in the form of the oil prepared in a) are
- 15 taken up in 250 ml of methanol, combined with 8.3 g of cyclopropane carboxaldehyde and 11.3 g of sodium cyanoborohydride. The mixture is stirred for 5 hours at 40-50°C, then for about 16 hours at ambient temperature. It is then acidified with 2 N hydrochloric acid, evaporated to dryness *in vacuo* and the residue is taken up in water. It is washed with ether, made alkaline with concentrated sodium hydroxide solution
- 20 and extracted with ether / ethyl acetate. The organic extract is dried over sodium sulphate and freed from solvents in *vacuo*. 22.7 g of 1-benzyl-4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidine are obtained as a yellowish oil.
- c) 21.5 g of the oil prepared in b) are taken up in 230 ml of methanol, combined with 2.5
- 25 g of 10% palladium/charcoal and hydrogenated at 60 °C under 5 bars of hydrogen. After 3.5 hours the catalyst is renewed and hydrogenation is continued for another five hours at 80 °C under 5 bars of hydrogen. Then the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated *in vacuo*. 4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidine is precipitated from the residue as the dihydrochloride using ethanolic hydrochloric acid.
- 30 It is then washed with ether, dried *in vacuo* and 12.5 g of colourless crystals are obtained.

- d) 11.9 g of 4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidine-dihydrochloride are taken up in 400 ml of acetone and combined with 21.7 g of N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-methanesulphonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamide and 21 ml of triethylamine. The mixture is refluxed for 16 hours, then the solvent is eliminated *in vacuo* and the residue is taken up in 10% sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with ether, the combined organic phases are dried over sodium sulphate and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is filtered with ethyl acetate/methanol/conc. ammonia solution 70:30:1 through silica gel, freed from the solvents *in vacuo* and crystallised in methanol with fumaric acid. The precipitate is suction filtered, washed with methanol and dried *in vacuo*. 9.3 g of N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamide are obtained as the sesquifumarate.
- $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 – 7.14 (8H, m); 4.14 (1H, s); 3.81 – 2.46 (11H, m); 2.90; 2.82 (3H, 2s); 2.36 (3H, s); 2.23 – 1.48 (4H, m); 0.82 (1H, m); 0.48; 0.07 (4H, 2m). Most signals are split by amide rotation.

Example 4

N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide

- a) 6 g of 2-hydroxyethyl-3-hydroxypropylamine and 18,9 g of 1-benzyl-4-piperidone are taken up in 250 ml of methylene chloride and combined at 0 °C with 21.2 g of sodium triacetoxyborohydride. The mixture is stirred over night at ambient temperature, then acidified with 2 N hydrochloric acid and made alkaline with concentrated sodium hydroxide solution. It is extracted with methylene chloride, the extract is dried over sodium sulphate and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is chromatographed with ethyl acetate / methanol / conc. ammonia solution 20:80:1 over silica gel. The fractions found to be uniform by TLC are combined and the solvent is eliminated *in vacuo*. 2.3 g of 1-benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are obtained as an oil.
- b) 13.3 g of 1-benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are combined with 1.5 g of 10% palladium/charcoal in 150 ml of methanol and

hydrogenated at ambient temperature for 18 hours under 5 bars of hydrogen. The catalyst is renewed after 8 and 15 hours. Then the catalyst is filtered off and the filtrate, the solvent, is eliminated *in vacuo*. 4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are obtained as an oil, which is used without further purification for the next reaction.

- c) 6.4 g of the oil of 4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine prepared in b) are taken up in 300 ml of acetone, combined with 13.8 g of N-[2-(3.5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-methanesulphonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamide and 33 ml of triethylamine and refluxed for 6 hours. The mixture is cooled, the solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is stirred in 10% sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulphate, the solvent is eliminated *in vacuo* and the residue is chromatographed with ethyl acetate / methanol / conc. ammonia solution 20:80:1 over silica gel. The fractions found to be uniform by TLC are combined and freed from the solvents *in vacuo*. 8.4 g of N-[2-(3.5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide are obtained as a yellowish-brown oil.
- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 – 7.24 (8H, m); 4.24 (1H, s); 3.78 (2H, m); 3.61 (2H, m); 3.64 (1H, m); 2.98; 2.87 (3H, 2s); 2.93 (4H, m); 2.74; 2.65 (4H, 2m); 2.88 – 1.77 (4H, m); 1.67 (2H, m); 1.76 – 1.45 (4H, m). Most signals are split by amide rotation.

Example 5

(S)-N-[2-(3.5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide

- a) 16.5 g of 3-aminopropanol and 41.7 g of 1-benzyl-4-piperidone are dissolved in 350 ml of methylene chloride and 56 g of sodium triacetoxo-borohydride are slowly added at about 10 °C. The mixture is stirred overnight at ambient temperature, then acidified with dilute hydrochloric acid while cooling and then made alkaline with conc. sodium hydroxide solution. The organic phase is separated off, the aqueous phase is washed once more with 150 ml of methylene chloride. The combined organic phases are dried

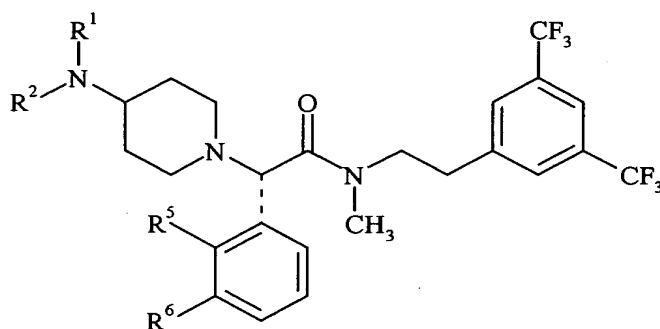
over sodium sulphate and the solvent is eliminated *in vacuo*. 32 g of 1-benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidine are obtained as a yellow oil, which is used without further purification in the next reaction step.

- 5 b) 13.4 g of 1-benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidine from the previous reaction are dissolved together with 3.8 g of cyclopropane carboxaldehyde in 250 ml of methanol and at 0 °C combined with 5.1 g of sodium cyanoborohydride. The mixture is stirred overnight at ambient temperature, then acidified with dilute hydrochloric acid while cooling and concentrated by evaporation in *vacuo*. The mixture is then made
10 alkaline with conc. sodium hydroxide solution and extracted three times with 40 ml of methylene chloride. The combined organic phases are dried over sodium sulphate, filtered and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is filtered with ethyl acetate / methanol / conc. ammonia solution 20:80:1 over silica gel. After the removal of the solvent, 10.2 g of 1-benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-
15 piperidine are obtained as a yellow oil.
- c) 10.2 g of 1-benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are combined with 2 g of 20 % palladium/charcoal in 100 ml of methanol and hydrogenated at 60 °C for 4 h under 5 bars of hydrogen. The catalyst is separated off,
20 the solvent is eliminated *in vacuo* and 7.3 g of 4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are obtained as a yellow oil.
- d) 4.7 g of 4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidine are stirred together with 9.6 g of (R)-N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-methanesulphonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamide (prepared from D-(-)-mandelic acid) and 3.4 ml of triethylamine in 200 ml of acetone for four hours at 65 °C. The
25 mixture is concentrated by evaporation in *vacuo*, combined with 100 ml of saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic fractions are dried over sodium sulphate and the solvent is eliminated *in*
30 *vacuo*. The residue is chromatographed with methylene chloride / methanol 1:1 over silica gel. The fractions found to be uniform by TLC are collected and the solvents are eliminated *in vacuo*. 5.5 g of (S)-N-[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-

[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamide are obtained as a brownish-yellow oil, $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.78 - 7.26$ (8H, m), 4.24 (1H, s), 3.78 (2H, m); 3.63 (2H, m); 3.50 (1H, m); 2.96; 2.88 (3H, 2s); 2.93 (4H, m); 2.88 – 1.77 (5H, m); 2.37 (2H, d, $J = 6,0$ Hz); 1.79 – 1.45 (6H, m); 0.87 (1H, m); 0.52; 0.12 (4H, 2m). Most signals are split by amide rotation.

The compounds of Examples 6 to 8 are prepared in a similar manner or analogously to the processes described in WO 99/62893 :



Example	R^1	R^2	R^5	R^6
6	3-hydroxypropyl	methyl	-O-CH ₂ -O-	
7	3-hydroxypropyl	2-hydroxyethyl	-O-CH ₂ -O-	
8	1.3-dihydroxyprop-2-yl	H	-O-CH ₂ -O-	

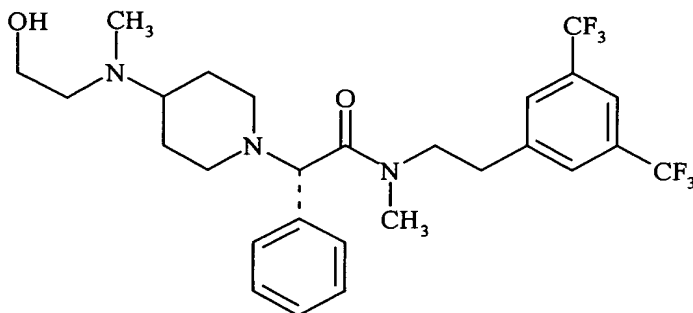
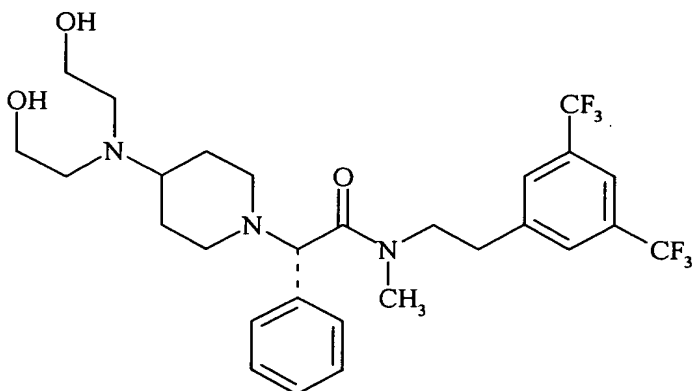
B Results of investigations into the compound according to the invention:

Determining the duration of activity

Inhibition of NK₁-induced fall in blood pressure in anaesthetised guinea pigs

- 5 Guinea pigs (300 - 500 g) were anaesthetised with pentobarbital (50 mg/kg i.p.) and prepared for duodenal administration of the test substances and for measurement of the arterial blood pressure. A temporary drop in blood pressure was induced by the intravenous administration of an NK₁-agonist (0.2 µmol/kg at 30 minute intervals). After the basal value of the blood pressure had been determined the test substances were administered by intraduodenal route. Then the NK₁-agonist was
- 10 administered intravenously every 30 min for 6 to 8 hours. The results were expressed as a percentage inhibition in the NK₁-induced fall in blood pressure and the ED₅₀ values were calculated by regressions analysis.

- The compounds according to the invention were compared with the compounds of the following
- 15 formulae known from International Patent Application WO97/32865 :

B-1**B-4**

These compounds correspond to the compounds of Examples 1 and 4 in which the 3-hydroxypropyl group has been replaced by a 2-hydroxyethyl group.

The results thus obtained are listed in Table I :

Example No.		Duration of activity [min]
5	1	> 360
	<i>B-1</i>	120
	2	> 360
	3	> 360
	4	> 360
10	<i>B-4</i>	120
	5	> 360
	6	> 360
	7	> 360
	8	> 360

C Formulations of compounds according to the inventionInjectable solution

	200 mg	active substance *		
	1.2 mg	monopotassium dihydrogen phosphate = KH_2PO_4)	
5	0.2 mg	disodium hydrogen phosphate = $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	(buffer)
	94 mg	sodium chloride)	(isotonic agent)
	or)	
	520 mg	glucose)	
10	4 mg	albumin		(protease protection)
	q.s.	sodium hydroxide solution)	
	q.s.	hydrochloric acid)	ad pH 6
	ad 10 ml	water for injections		

15 Injectable solution

	200 mg	active substance*		
	94 mg	sodium chloride		
	or			
	520 mg	glucose		
20	4 mg	albumin		
	q.s.	sodium hydroxide solution)	
	q.s.	hydrochloric acid)	ad pH 9
	ad 10 ml	water for injections		

25 Lyophilisate

	200 mg	active substance*		
	520 mg	mannitol (isotonic agent/bulking agent)		
	4 mg	albumin		

30 solvent 1 for lyophilisate

10 ml water for injections

solvent 2 for lyophilisate

20 mg Polysorbat[®]80 = Tween[®]80
(surfactant)

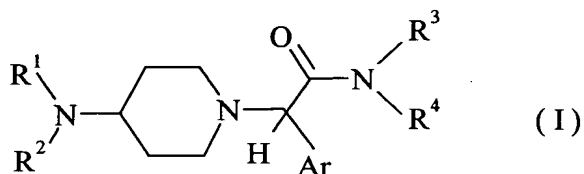
10 ml water for injections

5 * active substance: compound according to the invention, e.g. one of Examples 1 to 8

dose for humans weighing 67 kg: 1 to 500 mg

Patent Claims

1. Compound of formula I



or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R^1 denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C_3 - C_6 -cycloalkylmethyl,

R^2 denotes hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, ω -hydroxy- C_2 - C_4 -alkyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C_3 - C_6 -cycloalkylmethyl,

Ar denotes unsubstituted phenyl or phenyl which is 1- to 5-substituted by halogen, hydroxy, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -fluoroalkyl, C_1 - C_4 -fluoroalkoxy or $-OCH_2O-$;

R^3 denotes phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, wherein the phenyl group may be substituted by 1 to 3 substituents, wherein the substituents independently of one another are selected from among halogen, hydroxy, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -fluoroalkyl, C_1 - C_4 -fluoroalkoxy;

and

R^4 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -cycloalkyl, CH_2COOH , $-CH_2C(O)NH_2$, $-OH$ or phenyl- C_1 - C_4 -alkyl.

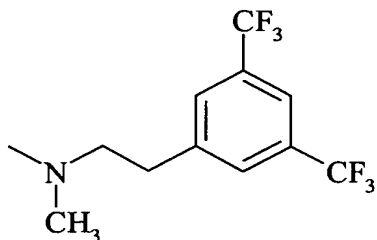
2. Compound according to claim 1, wherein R^4 is C_1 - C_4 -alkyl.

3. Compound according to claim 1 or 2, wherein Ar is unsubstituted phenyl or 2,3-methylenedioxyphenyl.

4. Compound according to one of claims 1 to 3, wherein R^3 denotes 2-phenylethyl, where the phenyl group may be substituted by 1 to 3 substituents, while the substituents independently of one another are each selected from among halogen, hydroxy, methyl, methoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy.

5. Compound according to one of claims 1 to 4, wherein R^3 is 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-ethyl.

5 6. Compound according to one of claims 1 to 5, wherein the group $-NR^3R^4$ is



7. Compound according to one of claims 1 to 6, wherein

R^1 denotes a cyclopropylmethyl group, and

10 R^2 denotes a hydrogen atom, a C_1 - C_3 -alkyl group or a 3-hydroxypropyl group.

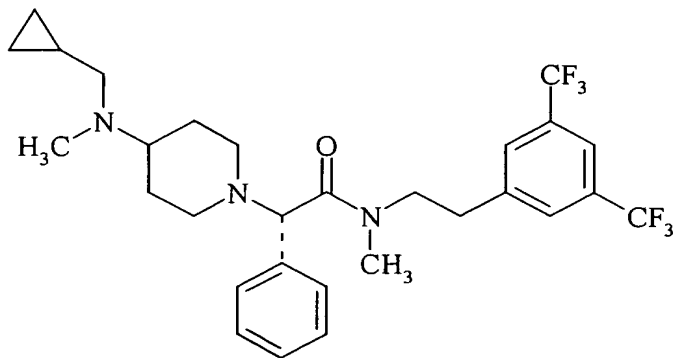
8. Compound according to one of claims 1 to 6, wherein

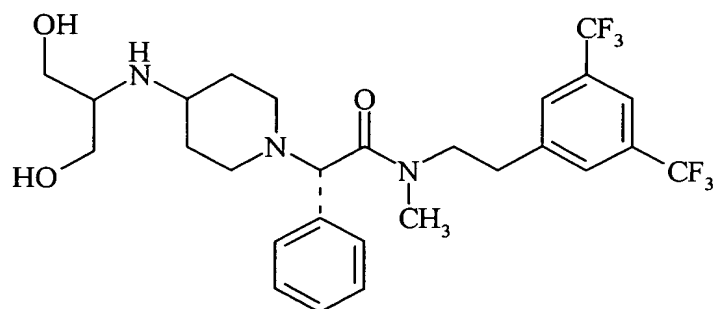
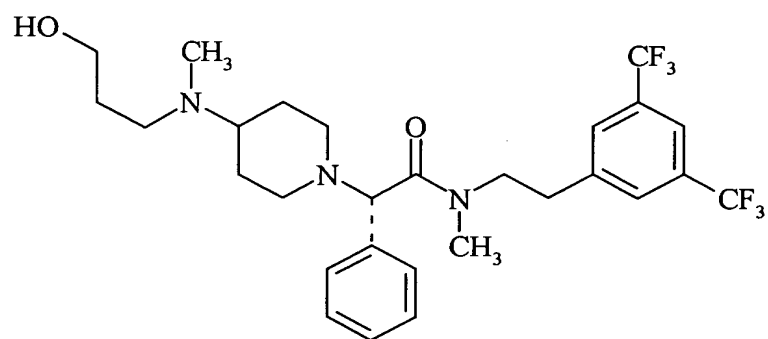
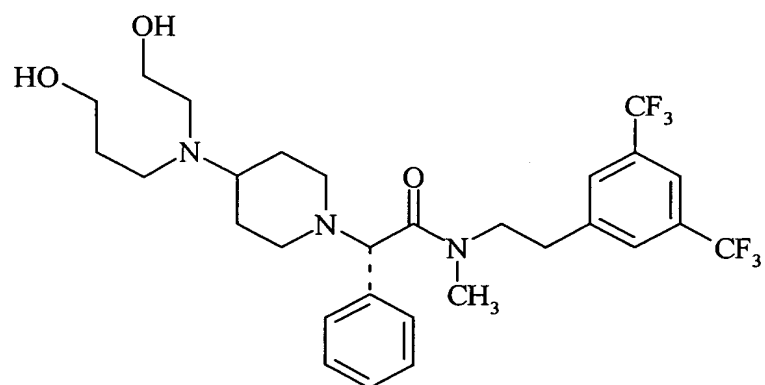
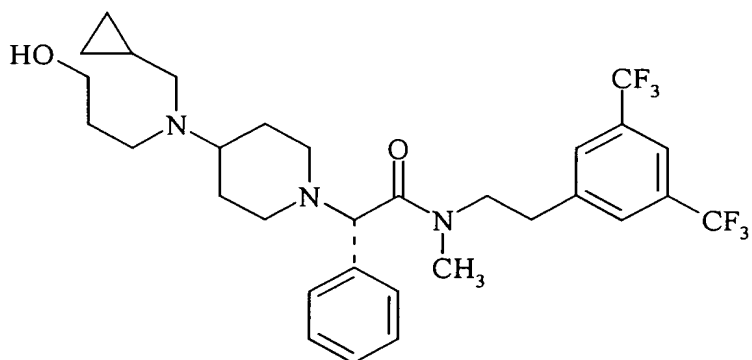
R^1 denotes a 3-hydroxypropyl or 1,3-dihydroxyprop-2-yl group, and

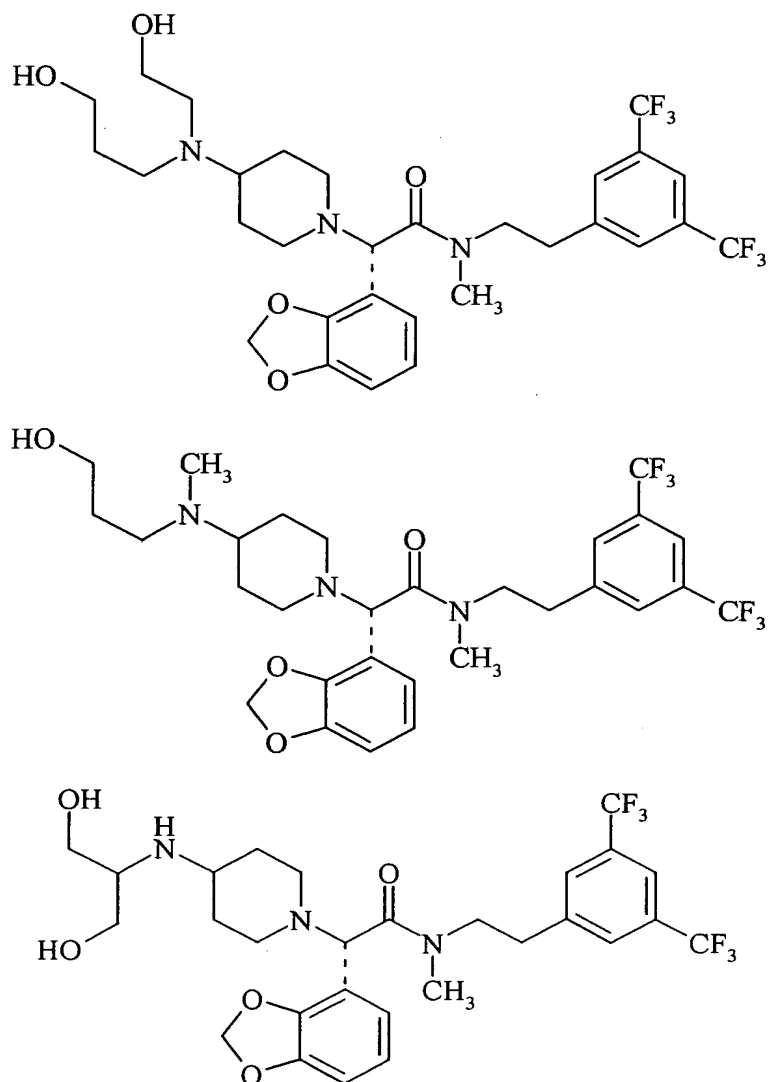
R^2 denotes a hydrogen atom, a C_1 - C_3 -alkyl group or a 2-hydroxyethyl group.

15

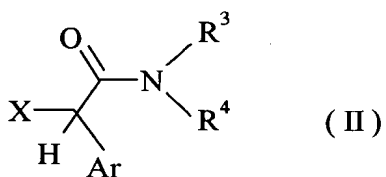
9. Compound according to one of claims 1 to 8, selected from among the compounds of formulae



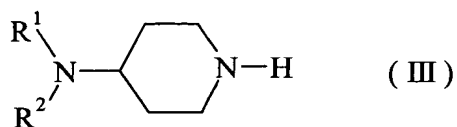




- 5 10. Process for preparing a compound of formula I according to one of claims 1 to 9, characterised in that an amide of formula II



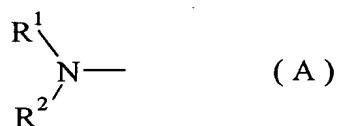
wherein X denotes a suitable leaving group,
is reacted with a piperidine of general formula III



in an inert solvent in the presence of a base.

11. Pharmaceutical preparation containing a compound according to one of claims 1 to 9 and pharmaceutically acceptable carriers and excipients.

12. Use of an NK₁ receptor antagonist which contains an amino group of formula A,



wherein

R¹ denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl, and

R² denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl, ω-hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl,

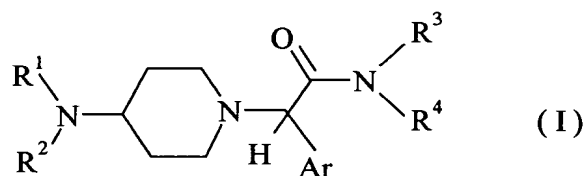
or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

for preparing a medicament with an extended duration of activity for the treatment and prevention of neurokinin-mediated illnesses.

13. Use of a compound according to one of claims 1 to 9 for preparing a medicament for the treatment and prevention of neurokinin-mediated illnesses.

Abstract:

- 5 The invention relates to new compounds of formula I



or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R¹ denotes 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆-cycloalkylmethyl, and R², R³,

- 10 R⁴ and Ar have the meanings given in the specification, as well as the preparation and use thereof. The new compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.